PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE Burcau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6:
A61K 7/48, 31/11

A1 (43) Date de publication internationale: 7 août 1997 (07.08.97)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00196

(22) Date de dépôt international: 31 janvier 1997 (31.01.97)

(81) Etats désignés: BR, CA, JP, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Données relatives à la priorité:

96/01276

2 février 1996 (02.02.96)

Publiée FR

Avec rapport de recherche internationale.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(72) Inventeurs; et

- (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): NOGUEIRA, Laurent [FR/FR]; 28, avenue du Président-Doumergue, F-31500 Toulouse (FR). PEYROT, Nicole [FR/FR]; 47, chemin de Rivalsopervil, F-31400 Toulouse (FR).
- (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(54) Title: SKIN COSMETIC COMPOSITION CONTAINING RETINAL

(54) Titre: COMPOSITION DERMOCOSMETIQUE CONTENANT DU RETINAL

(57) Abstract

A skin cosmetic composition containing retinal and consisting of an oil-in-water emulsion with fatty phase components having a peroxide number no higher than around 5, is disclosed. The use of lipophilic components having a peroxide number no higher than 5 is also disclosed.

(57) Abrégé

L'invention concerne une composition dermocosmétique contenant du rétinal, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une émulsion huiledans-eau et en ce que les constituants de la phase grasse ont un indice de peroxyde inférieur ou égal à environ 5. Elle concerne également l'utilisation de constituants lipophiles d'indice de peroxyde inférieur ou égal à 5.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

ΛT	Arménie	· GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GR	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Paya-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	te	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG.	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique	SD	Soudan
CF	République centrafricaine		de Corée	SR	Suède
CG	Congo	KR	République de Corée	SG	Singapour
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI ·	Liechtenstein	SK	Slovaquic
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LR	Libéria	S7.	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LT	Lituanie	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	LV	Lettonie	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MC	Мопасо	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MD	République de Moldova	UA	Ukraine
es	Espagne	MG	Medegascar	UG	Ouganda
FI	Finlande	ML	Mali	US	Brats-Unis d'Amérique
FR	France	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon	MR	Mauritanic	VN	Viet Nam

10

15

20

25

30

COMPOSITION DERMOCOSMETIQUE CONTENANT DU RETINAL

La présente invention concerne des compositions dermocosmétiques contenant du rétinal et un procédé pour améliorer leur stabilité lors de la conservation.

Les produits de soins contenant des rétinoïdes sont devenus un centre d'intérêt ces dernières années. L'acide rétinoïque, connu également sous le nom de Vitamine A acide ou trétinoïne, est utilisé dans le traitement de l'acné et les produits contenant la Vitamine A acide, sont nombreux et variés.

Plus récemment, d'autres applications des rétinoïdes ont été mises en avant, telles que le vieillissement actinique. En effet, les personnes qui se sont beaucoup exposées au soleil pendant leur enfance, présentent, à l'âge adulte, les caractéristiques suivantes: peau burinée, ridée, jaune, relâchée, rugueuse, sèche et présentant une hyperpigmentation, avec souvent apparition de diverses grosseurs malignes. Ces phénomènes sont plus marqués chez les personnes à peau claire qui brûlent souvent et ne bronzent pas.

Un brevet américain U.S. Patent n° 4, 603, 146, décrit le traitement de la peau abimée par l'exposition solaire, à l'aide d'une préparation contenant de la Vitamine A acide dans un excipient émollient. Plus tard, dans le brevet U.S. Patent n° 4, 877, 805, il est décrit que les rétinoïdes peuvent être utilisés pour prévenir et restaurer les dommages provoqués par le soleil sur la peau humaine.

On sait également que l'utilisation de certains rétinoïdes tels que le rétinal (Vitamine A aldéhyde) (brevets FR 9403339 et FR 9403970) et les esters de Vitamine A (acétate et palmitate) sont préférés à l'acide rétinoïque pour leur meilleure tolérance cutanée. En effet, le rétinal (Vitamine A aldéhyde) par exemple, apparaît naturellement dans le métabolisme humain: il est utilisé dans la vision.

Le brevet FR 2 681 784 a montré l'intérêt du rétinal et de ses précurseurs dans le traitement d'affections telles que la rosacée ou les dermites séborrhéiques.

15

20

25

30

1

Toutefois, il s'agit de composés présentant une mauvaise stabilité physico-chimique; leur formulation sous une forme présentant de bonnes qualités organoleptiques ainsi que de bonnes caractéristiques de conservation n'a pas été résolue de façon satisfaisante à ce jour.

Par exemple, le rétinal actif peut être sous forme 13-cis, 13-trans, ou de leurs mélanges.

Lors de stockage, d'autres formes ont tendance à apparaître, comme le 9-cis-rétinal, le 11-cis-rétinal, ou des produits de condensations de type polymère, qui sont inactives.

Le brevet US 4 826 828 a proposé l'utilisation de silicones volatils et d'éthanol pour la préparation de compositions contenant du rétinol; ces préparations peuvent être diluées avant application par formation d'une émulsion eau/huile.

Le brevet US 4 720 353 décrit des émulsions eau/huile stabilisées par un organopolysiloxane particulier.

Toutefois, ces formulations ne donnent pas des résultats satisfaisants à la conservation.

la demande WO 93/00085 décrit des formulations de rétinoïdes sous forme d'émulsion eau/huile, stabilisées par un système complexe comprenant un agent chélatant et des anti-oxydants hydrosolubles et liposolubles. EP 440 398 concerne également des émulsions eau/huile de rétinoïdes.

Il s'agit de formulations comportant de nombreux paramètres difficiles à mettre en oeuvre. En outre les émulsions eau/huile sont mal adaptées à une application topique, particulièrement en cosmétologie.

Les demandes FR 9403339 et FR 9403970 ont proposé des formulations améliorées de rétinal. Par exemple, la stabilité d'émulsion huile/eau est augmentée, dans FR 9403339, par l'utilisation d'antioxydants liposolubles.

La Demanderesse a maintenant trouvé que la stabilité de compositions à base de rétinal, sous forme d'émulsion huile/eau, pouvait être optimisée par le choix des constituants de la phase huileuse.

10

25

30

C'est pourquoi la présente invention a pour objet une composition dermocosmétique contenant du rétinal, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une émulsion huile-dans-eau et en ce que les constituants de la phase grasse ont un indice de peroxyde inférieur ou égal à environ 5.

La stabilisation chimique du rétinal est définie par la concentration persistante de ce dernier sous sa forme chimique originelle et ce, après une durée et une température de stockage définies.

L'élimination de toute matière première présentant un indice de peroxyde supérieur à 5 permet d'obtenir des taux de conservation du rétinal après 12 mois, supérieurs à 97,5% et après 24 mois, supérieurs à 95,5% alors que dans des formulations classiques, il décroît de 35%.

L'indice de peroxyde (l_p) est défini dans la Pharmacopée Européenne comme le nombre de milliéquivalents d'oxygène actif contenus dans 1000 g de substance. Il peut être déterminé par des méthodes connues de l'homme du métier.

Des constituants de la phase grasse convenables selon l'invention pourront notamment être choisis dans le groupe des huiles et cires minérales (paraffine, silicone, cire microcristalline), des huiles animales saturées (squalane), des huiles végétales naturelles ou hydrogénées, éthoxylées (huile de ricin hydrogénée éthoxylée), des esters d'acides gras et polyols (stéarate de glycérol) et leurs dérivés éthoxylés (monostéarate de glycérol/POE), les alcools gras naturels ou éthoxylés.

Le rétinal peut être sous forme 13-trans, 13-cis, ou cis-trans et se trouve de préférence dans la phase huileuse de l'émulsion.

Les compositions peuvent contenir en outre au moins un antioxydant, de préférence liposoluble. Il peut être choisi notamment dans le groupe comprenant : le Butyl Hydroxy Toluène (BHT), le Butyl Hydroxy Anisole (BHA), le Palmitate d'ascorbyle, l'Alpha tocophérol et ses esters, l'Acide citrique, le Gallate de Propyle, et/ou leurs mélanges ; la concentration en antioxydant est avantageusement comprise entre 0,005% et 0,5% en poids de la phase huileuse.

Le rétinal est présent de préférence à des concentrations comprises entre 0,01% et 1% en poids de la composition.

Selon l'un des modes de réalisation de l'invention, la phase grasse présente la composition suivante :

	Paraffine liquide	5 %
5	Squalane	3,5%
	Huile de Ricin hydrogénée éthoxylée	1 %
	Monostéarate de glycérol / POE	8,50 %
٠.	Cire microcristalline	1,50%
•	Triglycérides caprique/caprylique	15 %
10	BHT	0,02 %
	Rétinal	0,05 %
	2-Phénoxyéthanol	0,50 %
	Parahydroxybenzoate de Propyle	0,40 %
	Parahydroxybenzoate de Butyle	0,20 %
15	Triéthanolamine	0,30 % qsp pH voisin de 6,5

L'invention a également pour objet un procédé de stabilisation d'émulsion huile/eau à base de rétinal, consistant à utiliser des composants présentant un indice de peroxyde inférieur ou égal à 5, à l'exclusion des autres constituants utilisés dans l'art antérieur, tels que les alcools de lanoline acétylés.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention sans en limiter la portée.

25 Exemple 1

20

Etude des indices de peroxyde des matières premières

Dans un premier temps, les indices de peroxyde de différents composés lipophiles ou amphiphiles, ont été déterminés selon la méthode de la Pharmacopée Européenne, Ilème Ed., 1980, V, 3-4-5-.

Les composés lipophiles ou amphiphiles testés sont :

	- Neobee 18 ®	Huile de Carthame hybride
	- Neobee M 5 ®	Triglycérides caprique et caprylique
5	- Acetulan ®	Alcools de lanoline acétylés
	- Solulan PB 10 ®	Ether de Lanoline propoxylée
	- Cremophor RH 40 ®	Huile de ricin hydrogénée éthoxylée
	- Simulsol 165 ®	Monostéarate de glycérol / POE
	- Cire E®	Cire microcristalline
10	- Cosbiol ®	Squalane
	- Eumulgin B1 ®	Alcool cétyl/stéarylique 12-0E

Résultats

15 Tableau 1

2 1 to the

新一黨 强

\$ 1995. B

Matière première	Indice de peroxyde
Neobee 18 ®	14,81
Huile d'arachide	13,24
Neobee M5 ®	0
Acetulan ®	40,52
Huile d'avoine	0
Solulan PB 10®	8,09
Emulgin B1®	1,67
Cremophor RH 40®	0
Simulsol 165®	0
Cosbiol ®	0,29
Cire E®	0,50

La détermination des indices de peroxyde met en évidence la sensibilité des hulles végétales et des corps gras insaturés et de certaines substances amphiphiles, vis-à-vis de l'oxygène.

5

Exemple 2

Etude de l'amélioration de la stabilisation du Rétinal dans une émulsion huile dans eau

10

Une étude quantitative de stabilisation du Rétinal dans une émulsion huile dans eau, a été menée sur des formules similaires, qui se différencient entre elles par l'absence de composés lipophiles ou amphiphiles à indice de peroxyde supérieur à 5.

15

Formule 1 détaillée

Phase aqueuse:

20	Eau purifiée	qsp	100 %
	Carbomer		0,25 %
	Propylène glycol		3 %

Phase grasse:

	Huile de Carthame hybride	10 %
•	Paraffine liquide	5 %
5	Huile de Ricin hydrogénée éthoxylée	1 %
	Monostéarate de glycérol POE	8,50 %
	Cire microcristalline	1,50 %
	Alcools de Lanoline acétylés	2 %
	Triglycérides caprique et caprylique	10 %
10	Ether de Lanoline propoxylée	1,50 %
	BHT	0,02 %
	Rétinal	0,05 %
	2-Phénoxyéthanol	0,50 %
	Parahydroxybenzoate de Propyle	0,40 %
15	Triéthanolamine	0,30 % qsp pH voisin de 6,5
	Parahydroxybenzoate de Butyle	0,20 %

Formule 2 détaillée

20 Phase aqueuse:

Eau purifiée	qsp	100 %
Carbomer		0,25 %
Propylène glycol		3 %

Phase grasse:

	Paraffine liquide	· 5 %
	Squalane	3,5%
5	Huile de Ricin hydrogénée éthoxylée	1 %
	Monostéarate de glycérol / POE	8,50 %
	Cire microcristalline	1,50 %
	Triglycérides caprique et caprylique	15 %
	BHT	0,02 %
10	Rétinal	0,05 %
	2-Phénoxyéthanol	0,50 %
	Parahydroxybenzoate de Propyle	0,40 %
	Parahydroxybenzoate de Butyle	0,20 %
	Triéthanolamine	0,30 % pH voisin de 6,5
1 [The second of the control of the con

15 Résultats

L'émulsion a été conservée pendant 24 mois à température ambiante (voisine de 20°C)

	Temps de conservation à température ambiante	Pourcentage	entage de trans-rétinal	
25		Formule 1	Formule 2	
	Temps 0	100%	100%	
	6 mois	95,5 %	98,5 %	
Ю	12 mois	80 %	97,7 %	
	18 mois	76 %	96,8 %	
5	24 mois	64 %	95,5 %	

W. Oak

La formule 2 présente une bien meilleure stabilité du rétinal que la formule 1, avec :

- 98,5 % de trans-rétinal au bout de 6 mois à température ambiante au lieu de 95,5 %
- 5 96,8 % au bout de 18 mois à température ambiante au lieu de 76 %,

.

- et 95,5 % au bout de 24 mois à température ambiante au lieu de 64%.

15

REVENDICATIONS

- 1. Composition dermocosmétique contenant du rétinal, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une émulsion huile-dans-eau et en ce que les constituants de la phase grasse ont un indice de peroxyde inférieur ou égal à environ 5.
- 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le rétinal est sous forme, 13-trans 13-cis, ou cis-trans.
- 3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la phase grasse comprend au moins un élément choisi dans le groupe constitué des huiles et cires minérales, des huiles animales saturées, des huiles végétales naturelles ou hydrogénées, éthoxylées, des triglycérides d'acides gras et d'alcool gras, des esters d'acides gras et de polyols, et leurs dérivés éthoxylés, et les alcools gras naturels ou éthoxylés.
- 4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la phase grasse comprend au moins un composant choisi dans le groupe comprenant : paraffine, silicone, cire microcristalline, squalane, huile de ricin hydrogénée éthoxylée, stéarate de glycérol, et monostéarate de glycérol/POE.
- 5. Composition selon l'une des revendications 3 ou 4, caractérisée en ce que la phase grasse contient en outre au moins un antioxydant, à une concentration comprise entre 0,05% et 0,5% en poids de la phase huileuse.
 - 6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la phase grasse présente la composition suivante :

25	Paraffine liquide	5 %
	Squalane	3,5%
	Huile de Ricin hydrogénée éthoxylée	1 %
	Monostéarate de glycérol / POE	8,50%
	Cire microcristalline	1,50 %
3 0	Triglycérides caprique et caprylique	15 %
	BHT	0,02 %
	Rétinal	0,05 %
	2-Phénoxyéthanol	0,50 %
	Parahydroxybenzoate de Propyle	0,40 %
35	Parahydroxybenzoate de Butyle	0,20 %
	Triéthanolamine	0,30 %
		avec un pH voisin de 6,5

7. Utilisation de constituants lipophiles présentant un indice de peroxyde inférieur ou égal à 5, pour stabiliser une émulsion huile dans eau contenant du rétinal.

5

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K7/48 A61K31/11 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC **B. FIELDS SEARCHED** Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Category * Relevant to claim No. WO 95 25507 A (PIERRE FABRE A 1-7 DERMO-COSMETIQUE) 28 September 1995 cited in the application see the whole document WO 95 26709 A (PIERRE FABRE 1-7 DERMO-COSMETIQUE) 12 October 1995 cited in the application see the whole document A EP 0 391 033 A (RUEY ET AL.) 10 October 1-7 1990 see example 3 DE 44 10 238 A (BEIERSDORF) 28 September A 1-7 1995 see the whole document -/--Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex. Special categories of cited documents: "I later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but "A" document defining the general state of the art which is not cited to understand the principle or theory underlying the considered to be of particular relevance invention "E" earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention connot be considered novel or cannot be considered to "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or involve an inventive step when the document is taken alone which is cited to establish the publication date of another document of particular relevance; the claimed invention citation or other special reason (as specified) cannot be considered to involve an inventive step when the "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or document is combined with one or more other such docuother means ments, such combination being obvious to a person skilled "P" document published prior to the international filing date but in the art. later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 27 March 1997 9 6. D4. 97 Name and mailing address of the ISA Authorized officer European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Ripwijk Tel. (-31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fischer, J.P. Fax (-31-70) 340-3016

X,P			·	HNSON & h 1996 6		CONSUMER			levant to clasm	
									•	
				· · ·			·			
		:	·		•				•	·
	· .	•		•	·	•				
			· .						. • •	
								•		:
										·
										•
										· :
										•
										: •

PCT/FR	97/00196
--------	----------

Patent document	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9525507 A	28-09-95	FR 2717686 A AU 2140895 A CA 2186133 A EP 0751764 A	29-09-95 09-10-95 28-09-95 08-01-97
WO 9526709 A	12-10-95	FR 2718021 A AU 2310395 A	06-10-95 23-10-95
EP 391033 A	10-10-90	US 5093360 A AU 649605 B AU 4914690 A CA 2009835 A DE 69027057 D DE 69027057 T US 5492935 A	03-03-92 02-06-94 11-10-90 07-10-90 27-06-96 16-01-97 20-02-96
DE 4410238 A	28-09-95	WO 9526180 A WO 9526181 A WO 9526182 A EP 0751761 A EP 0751762 A EP 0751763 A	05-10-95 05-10-95 05-10-95 08-01-97 08-01-97 08-01-97
WO 9607396 A	14-03-96	AU 3633295 A JP 8193019 A	27-03-96 30-07-96

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE C1B 6 A61K7/48 A61K31/11

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suiva des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électromque consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et a cela est realisable, termes de recherche ublisės)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catègone *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
A	WO 95 25507 A (PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE) 28 Septembre 1995 cité dans la demande voir le document en entier	1-7		
A	WO 95 26709 A (PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE) 12 Octobre 1995 cité dans la demande voir le document en entier	1-7		
A	EP 0 391 033 A (RUEY ET AL.) 10 Octobre 1990 voir exemple 3	1-7		
A	DE 44 10 238 A (BEIERSDORF) 28 Septembre 1995 voir le document en entier	1-7		

X Voir la suite du cadre C pour la sin de la liste des documents	Les documents de samilles de brevets sont indiqués en annexe
*A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention 'X' document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolèment 'Y' document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du mêtier '&' document qui fait partie de la même famille de brevets
Date à laquelle la recherche internationale a été essectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
27 Mars 1997	9 6. 04. 97
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 140-3016	Fischer, J.P.

Formulaire PCT/ISA/210 (dauxiàmo faulile) (juillet 1992)

PCT/FR 97/00196

		PCT/FR 97/00196
suite) DC	CUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS Identification des documents cites, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertine	no. des revendications visées
tégone °	WO 96 07396 A (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER PRODUCTS) 14 Mars 1996 voir revendications 1-41,56	1-5,7
	voir revendications 1-41,56	
,		·
		··
		·
		·
	·	
	·	
		· :

Document brevet cité lu rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9525507 A	28-09-95	FR 2717686 A AU 2140895 A CA 2186133 A EP 0751764 A	29-09-95 09-10-95 28-09-95 08-01-97
WO 9526709 A	12-10-95	FR 2718021 A AU 2310395 A	06-10-95 23-10-95
EP 391033 A	10-10-90	US 5093360 A AU 649605 B AU 4914690 A CA 2009835 A DE 69027057 D DE 69027057 T US 5492935 A	03-03-92 02-06-94 11-10-90 07-10-90 27-06-96 16-01-97 20-02-96
DE 4410238 A	28-09-95	WO 9526180 A WO 9526181 A WO 9526182 A EP 0751761 A EP 0751762 A EP 0751763 A	05-10-95 05-10-95 05-10-95 08-01-97 08-01-97
WO 9607396 A	14-03-96	AU 3633295 A JP 8193019 A	27-03-96 30-07-96